

REMARKS

Claims 1-24 are pending after entry of this paper. Claims 1-23 have been subjected to a restriction requirement. Claims 9-11 and 23 have been withdrawn. Applicants reserve the right to pursue non-elected subject matter in a continuing application. Claims 13 and 14 have been amended.

New claim 24 has been added. Support may be found throughout the specification, for example, originally filed claims 1 and 4.

Response to Restriction Requirement under 35 U.S.C. §§121 and 372

Examiner Pagonakis is thanked for her time discussing the details of the Species Election with Brandon T. Schurter and Bryte V. Kelly in a telephone call on July 28, 2008. According to the discussion, the Examiner has stated that a complete response to the Restriction Requirement will include the selection of a species of ansamycin antibiotic and a species of angiogenesis. The requirement to select a specific condition has been withdrawn.

In the Official Action, restriction under 35 U.S.C. §121 is required to one of the following two groups of inventions:

Group I: Claims 9-11 and 23, drawn to a method for screening an angiogenesis-inhibiting substances wherein a test substance is added to cultured vascular endothelial cells, and an angiogenesis-inhibiting signal based on gene expression level is detected, class 514, subclass 183.

Group II: Claims 1-8 and 12-22, drawn to an angiogenesis inhibitor containing an ansamycin antibiotic or a pharmacologically acceptable derivative thereof as an active ingredient, class 514, subclass 183.

In response to the Restriction Requirement, the applicants **elect Group II** including claims 1-8, 12-22, and new claim 24 drawn to an angiogenesis inhibitor.

Additionally, the Examiner alleges that the application contains claims directed to the following patentably distinct species of the claimed invention: *i*) an ansamycin antibiotic (see instant claims 1-2, 12) and *ii*) a form of angiogenesis (see instant claims 4-5, 7, 16- 17). In response to the Species Election requirement, applicants **elect i) rifampicin or a pharmacologically acceptable derivative thereof as the ansamycin antibiotic and ii) malignant tumor as the form of angiogenesis.**

The Examiner has further required that applicants provide a chemical structure of the elected compound as well as to specify precisely where the elected compound can be found in the instant disclosure. In response, applicants provide the chemical structure of rifampicin in Exhibit A filed herewith (*see* page 7 of the PDF, which corresponds to page 2 of the document). Support for the rifampicin compound can be found throughout the instant specification as filed, for example, at page 10, lines 10-22.

CONCLUSION

Based on the foregoing amendments and remarks, the applicants respectfully request reconsideration and withdrawal of the election requirement of claims and allowance of this application.

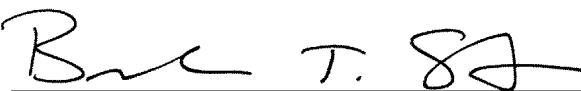
AUTHORIZATION

The Commissioner is hereby authorized to charge any additional fees which may be required for consideration of this Amendment to Deposit Account No. **13-4500**, Order No. 4439-4028.

In the event that an extension of time is required, or which may be required in addition to that requested in a petition for an extension of time, the Commissioner is requested to grant a petition for that extension of time which is required to make this response timely and is hereby authorized to charge any fee for such an extension of time or credit any overpayment for an extension of time to Deposit Account No. **13-4500**, Order No. 4439-4028.

Respectfully submitted,
MORGAN & FINNEGAN, L.L.P.

Dated: July 28, 2008

By: 
Brandon T. Schurter
Registration No. 59,668

Correspondence Address:

MORGAN & FINNEGAN, L.L.P.
3 World Financial Center
New York, NY 10281-2101

(212) 415-8700 Telephone
(212) 415-8701 Facsimile

Exhibit A

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領（1998年9月）に準拠して作成



剤 形	硬カプセル剤
規 格 ・ 含 量	1カプセル中 日本薬局方リファンピシン150mg（力価）を含有
一 般 名	和 名：リファンピシン（JAN） 洋 名：Rifampicin（JAN）
製 造 ・ 輸 入 承 認 年 月 日 薬価基準収載・ 発 売 年 月 日	製造承認年月日：1980年1月18日 薬価基準収載年月日：1981年9月1日 発売年月日：1981年9月1日
開 発 ・ 製 造 ・ 輸入・発売・提携・ 販 売 会 社 名	製造販売元：科研製薬株式会社
担当者の連絡先・ 電話番号・FAX番号	科研製薬株式会社： (TEL) — — —) (FAX) — — —)

本IFは2007年3月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

I F利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MRと略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和63年日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、I Fと略す）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成10年日病薬学術第3小委員会によって新たな位置付けとI F記載要領が策定された。

2. I Fとは

I Fは「医療用医薬品添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な医薬品の適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。

3. I Fの様式・作成・発行

規格はA4判、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。I Fは日病薬が策定した「I F記載要領」に従って記載するが、本I F記載要領は、平成11年1月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「I F記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合にはI Fが改訂・発行される。

4. I Fの利用にあたって

I F策定の原点を踏まえ、MRへのインタビュー、自己調査のデータを加えてI Fの内容を充実させ、I Fの利用性を高めておく必要がある。

MRへのインタビューで調査・補足する必要がある項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。また、隨時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙下段にI F作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

目 次

I. 概要に関する項目			
1. 開発の経緯	1	5. 他剤との配合変化 (物理化学的変化)	5
2. 製品の特徴及び有用性	1	6. 混入する可能性のある夾雜物	5
		7. 溶出試験	5
		8. 生物学的試験法	5
		9. 製剤中の有効成分の確認試験法	6
		10. 製剤中の有効成分の定量法	6
II. 名称に関する項目		11. 力価	6
1. 販売名	2	12. 容器の材質	6
(1) 和名	2	13. その他	6
(2) 洋名	2		
(3) 名称の由来	2		
2. 一般名	2		
(1) 和名 (命名法)	2		
(2) 洋名 (命名法)	2		
3. 構造式又は示性式	2		
4. 分子式及び分子量	2		
5. 化学名 (命名法)	2		
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号	2		
7. C A S 登録番号	2		
III. 有効成分に関する項目			
1. 有効成分の規制区分	3		
2. 物理化学的性質	3		
(1) 外観・性状	3		
(2) 溶解性	3		
(3) 吸湿性	3		
(4) 融点 (分解点)・沸点・凝固点	3		
(5) 酸塩基解離定数	3		
(6) 分配係数	3		
(7) その他の主な示性値	3		
3. 有効成分の各種条件下における安定性	3		
4. 有効成分の確認試験法	3		
5. 有効成分の定量法	3		
IV. 製剤に関する項目			
1. 剤 形	4		
(1) 剤形の區別及び性状	4		
(2) 製剤の物性	4		
(3) 識別コード	4		
2. 製剤の組成	5		
(1) 有効成分 (活性成分) の含量	4		
(2) 添加物	4		
3. 製剤の各種条件下における安定性	4		
4. 調製法及び溶解後の安定性	5		
V. 治療に関する項目			
1. 効能又は効果	7		
2. 用法及び用量	7		
3. 臨床成績	7		
(1) 臨床効果	7		
(2) 臨床薬理試験: 忍容性試験	7		
(3) 探索的試験: 用量反応探索試験	7		
(4) 検証的試験	8		
(5) 治療的使用	8		
VI. 薬効薬理に関する項目			
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	9		
2. 薬理作用	9		
(1) 作用部位・作用機序	9		
(2) 薬効を裏付ける試験成績	9		
VII. 薬物動態に関する項目			
1. 血中濃度の推移・測定法	10		
(1) 治療上有効な血中濃度	10		
(2) 最高血中濃度到達時間	10		
(3) 通常用量での血中濃度	10		
(4) 中毒症状を発現する血中濃度	10		
2. 薬物速度論的パラメータ	10		
(1) 吸収速度定数	10		
(2) バイオアベイラビリティ	10		
(3) 消失速度定数	10		
(4) クリアランス	10		
(5) 分布容積	10		
(6) 血漿蛋白結合率	10		
3. 吸 収	10		

4. 分 布	10	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	16
(1) 血液-脳関門通過性	10	13. 過量投与	16
(2) 胎児への移行性	10	14. 適用上及び薬剤交付時の注意 (患者等に留意すべき必須事項等)	16
(3) 乳汁中への移行性	10	15. その他の注意	17
(4) 髄液への移行性	10	16. その他	17
(5) その他の組織への移行性	11		
5. 代 謝	11		
(1) 代謝部位及び代謝経路	11		
(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等) の分子種	11		
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	11		
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	11		
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	11		
6. 排 泄	11		
(1) 排泄部位	11		
(2) 排 泄 率	11		
(3) 排泄速度	11		
7. 透析等による除去率	11		
(1) 腹膜透析	11		
(2) 血液透析	11		
(3) 直接血液灌流	11		
VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目			
1. 警告内容とその理由	12		
2. 禁忌内容とその理由	12		
3. 効能・効果に関する使用上の注意 とその理由	12		
4. 用法・用量に関する使用上の注意 とその理由	12		
5. 慎重投与内容とその理由	12		
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	13		
7. 相互作用	13		
(1) 併用禁忌とその理由	13		
(2) 併用注意とその理由	14		
8. 副作用	15		
(1) 副作用の概要	15		
(2) 項目別副作用発現頻度及び 臨床検査値異常一覧	16		
(3) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術 の有無等背景別の副作用発現頻度	16		
(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	16		
9. 高齢者への投与	16		
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	16		
11. 小児等への投与	16		
IX. 非臨床試験に関する項目			
1. 一般薬理	18		
2. 毒 性	18		
(1) 単回投与毒性試験	18		
(2) 反復投与毒性試験	18		
(3) 生殖発生毒性試験	18		
(4) その他の特殊毒性	18		
X. 取扱い上の注意等に関する項目			
1. 有効期間又は使用期限	19		
2. 貯法・保存条件	19		
3. 薬剤取扱い上の注意点	19		
4. 承認条件	19		
5. 包 裝	19		
6. 同一成分・同効薬	19		
7. 国際誕生年月日	19		
8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号	19		
9. 薬価基準収載年月日	19		
10. 効能・効果追加、用法・用量変更 追加等の年月日及びその内容	20		
11. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	20		
12. 再審査期間	20		
13. 長期投与の可否	20		
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	20		
15. 保険給付上の注意	20		
XI. 文 献			
1. 引用文献	21		
2. その他の参考文献	21		
XII. 参考資料			
主な外国での発売状況	22		
XIII. 備 考			
その他の関連資料	23		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

リファンピシンは1965年、イタリアLepetit社でリファマイシンS Vから半合成により得られた物質である。Lepetit社では1957年に、P. Sensiらが南フランス地中海岸の土壤から分離した放線菌*Nocardia mediterranei*の培養液中にリファマイシンA～Fを得て、抗菌力の強い誘導体の研究を進め、広範囲の病原菌に作用する誘導体の中に特に抗酸菌に強い作用を示す本物質を発見し、経口による抗結核抗生物質として世界各国で通用されるようになった。本邦では、カプセル剤が結核治療に用いられている。

また本剤は、らい菌*Mycobacterium Leprae*に対する抗菌活性が明らかになったことから、1981年WHOがハンセン病に対する多剤併用療法の主要な薬剤として提唱し、広く用いられるようになった。本邦においても、ハンセン病の治療剤として用いられていたが、らい予防法の廃止に伴い保険適用となる薬剤が必要となり、1996年4月にオーファンドラッグの指定を受け、同年8月9日に承認された。

2. 製品の特徴及び有用性

リファンピシンは、放線菌*Streptomyces mediterranei*によって産生されるRifamycin群に属する半合成抗生物質であり、結核菌^{1), 2)}及びらい菌³⁾に対して抗菌作用を示す。

II. 名称に関する項目

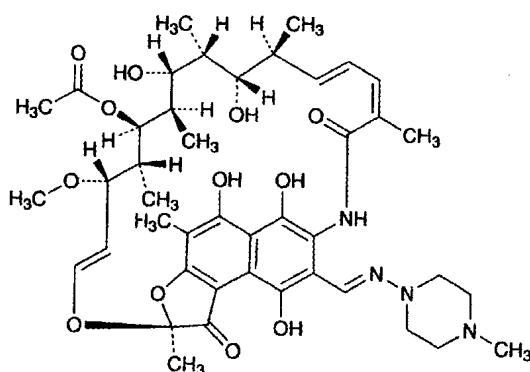
1. 販売名

(1) 和名: アプテシン®カプセル
(2) 洋名: APTECIN®
(3) 名称の由来:

2. 一般名

(1) 和名(命名法) : リファンピシン (JAN)
 (2) 洋名(命名法) : Rifampicin (JAN, INN)

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式: C₄₃H₅₈N₄O₁₂

分子量：822, 94

5. 化学名 (命名法)

$(2S,12Z,14E,16S,17S,18R,19R,20R,21S,22R,23S,24E)-5,6,9,17,19-$
 pentahydroxy-23-methoxy-2,4,12,16,18,20,22-heptamethyl-8-(4-methylpiperazin-1-yliminomethyl)-1,11-dioxo-1,2-dihydro-2,7-(epoxypentadeca[1,11,13]-trienimino)naphtho[2,1-*b*]furan-21-yl acetate

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

略号：RFP

7. CAS登録番号

1 3 2 9 2 - 4 6 - 1

III. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分

指定医薬品

2. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

だいだい赤色～赤褐色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

水、アセトニトリル、メタノール又はエタノール(95)に溶けにくい。

(3) 吸湿性

37°, 相対湿度 75%, 2週間: 1.5%

25°, 相対湿度 100%, 1週間: 4.2%

(4) 融点(分解点)・沸点・凝固点

183～188°Cで黒変し、明確な融点を示さない。

(5) 酸塩基解離定数

$pK_{a1}(H_2O)$ 1.7 (分光法)

$pK_{a2}(H_2O)$ 7.9 (NaOH滴定法)

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

pH: 4.5～6.5 (10mg/mL懸濁液)

3. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

4. 有効成分の確認試験法

目抗基「リファンピシン」の確認試験による。

5. 有効成分の定量法

目抗基「リファンピシン」の力価試験による。

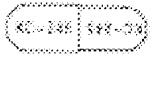
IV. 製剤に関する項目

1. 剤 形

(1) 剤形の区別及び性状

1) 剤形の区別：硬カプセル剤

2) 性状：

外 形	サ イ ズ	色 調
 3号カプセル	長さ: 16.0mm 直径: 5.8mm 重量: 0.231g	キャップ: 青色不透明 ボディ: 淡青色不透明

(2) 製剤の物性

本品は日抗基一般試験法・崩壊試験法カプセル剤の項により試験を行うとき、これに適合する。

(3) 識別コード

K C-245

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

1カプセル中に日本薬局方リファンピシン150mg(力価)を含有する。

(2) 添加物

内容物: ステアリン酸マグネシウム、タルク、ラウリル硫酸ナトリウム、乳糖

カプセル本体: 青色1号、赤色3号、ラウリル硫酸ナトリウム

3. 製剤の各種条件下における安定性

各種保存条件下におけるカプセルの安定性⁴⁾

保 存 条 件	保 存 期 間	保 存 形 態	結 果	
			カ プ セ ル	内 容 物
40°, 50°	3カ月	ガラスびん (密栓)	変 化 な し	変化なし
30° R.H. 75%	3カ月	シャーレ (開 放)	性状において2, 3カ月後に変形、付着を認めた以外変化なし	変化なし
室内散乱光	3カ月	無 色 ガラス管	変 化 な し	変化なし
室 温	39カ月	P T P	変 化 な し	変化なし

4. 調製法及び溶解後の安定性

該当資料なし

5. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

6. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

7. 溶出試験⁵⁾

(方法) 日局溶出試験法第1法（回転バスケット法：RB法）および第2法（パドル法：PD法）により試験を行う。

(結果)

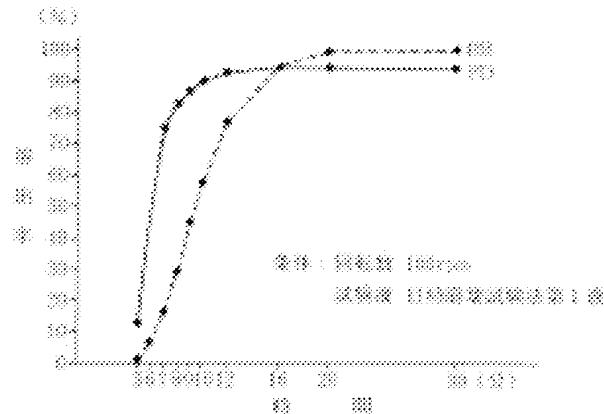


図1 pH 1.2における溶出率

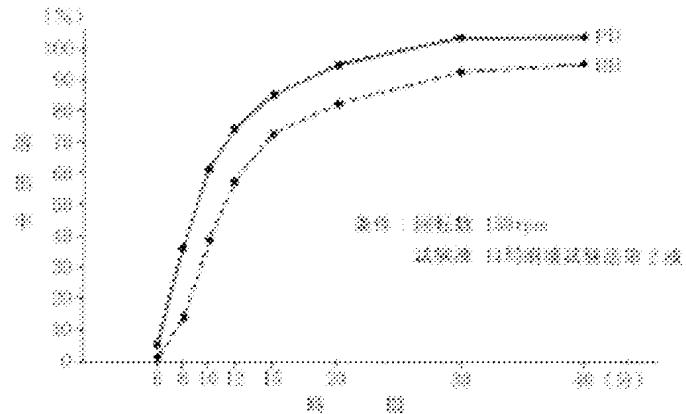


図2 pH 7.5における溶出率

8. 生物学的試験法

本剤の力価は、円筒平板法により試験菌として *Bacillus subtilis* ATCC 6633を用いて測定する。

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

日抗基「リファンピシン」の確認試験による。

10. 製剤中の有効成分の定量法

日抗基「リファンピシン」の力価試験を準用する。

11. 力価

本剤の力価は、リファンピシン ($C_{43}H_{58}N_4O_{12}$) としての量を重量（力価）で示す。

本剤1カプセル中に150mg（力価）を含有する。

12. 容器の材質

P T P :

PTP（ポリ塩化ビニール、アルミ）、ピロー（ポリエチレン、アルミ）、個装箱（紙）

プラスチック容器：

瓶（ポリエチレン）、パッキン（ポリエチレン）、キャップ（鉄）、個装箱（紙）

13. その他

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

〈適応菌種〉 本剤に感性の結核菌、らい菌

〈適応症〉 肺結核及びその他の結核症、ハンセン病

2. 用法及び用量

[肺結核及びその他の結核症]

通常成人には、1回3カプセル（リファンピシンとして450mg（力価））を1日1回毎日経口投与する。ただし、感性併用剤のある場合は週2日投与でもよい。原則として朝食前空腹時投与とし、年齢・症状により適宜増減する。また、他の抗結核剤との併用が望ましい。

[ハンセン病]

通常成人には、1回4カプセル（リファンピシンとして600mg（力価））を1カ月に1～2回又は1回3カプセル（リファンピシンとして450mg（力価））を1日1回毎日経口投与する。原則として朝食前空腹時投与とし、年齢・症状により適宜増減する。また、他の抗ハンセン病剤と併用すること。

〈用法・用量に関する使用上の注意〉

本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。

3. 臨床成績

(1) 臨床効果⁶⁾

肺結核症の初回治療例23例にアブテシンを1日1回朝食前に3カプセル（450mg力価）を6カ月以上投与した。なお、14例はINH、EB、9例はINH、SMと併用した。

その結果、喀痰中の菌陰性化率は4カ月後で100%となり、胸部X線所見の改善度は6カ月後で著明改善1例（4.3%）、中等度改善10例（43.5%）、軽度改善12例（52.2%）であり、全例に改善が認められた。

(2) 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

(3) 探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 檢証的試験

該当資料なし

(5) 治療的使用

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

イソニコチニン酸ヒドラジド(INH)
硫酸ストレプトマイシン(SM)
ペラアミノサリチル酸カルシウム(PAS)
エタンブトール(EB)
カナマイシン(KM)
カブレオマイシン(CPM)
エチオナミド(TH)
エンビオマイシン(EVM)
バイオマイシン(VM)
ピラジナミド(PZA)
サイクロセリン(CS)

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用部位：細菌のDNA依存性RNAポリメラーゼ

作用機序：RNA合成の開始段階を阻害し抗菌作用を示すが、動物細胞のRNAポリメラーゼは阻害しない⁷⁾。

グラム陽性菌、陰性球菌及び抗酸菌に対して強い抗菌力を示し、作用は低濃度では静菌的であるが、高濃度では殺菌的に作用する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

抗菌作用：ヒト型結核菌 H₃₇Rv 株に対する最小発育阻止濃度(MIC)は Dubos 液体培地で 0.05 μg/mL, Kirchner 半流動培地で 0.1~0.25 μg/mL, 1 % 小川培地で 10 μg/mL である。既存の他の抗結核薬との間に交叉耐性は認められていない⁸⁾。また、*M.leprae* に対する MIC は 0.3 μg/mL である³⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

約2時間

(3) 通常用量での血中濃度⁹⁾

肺結核患者16例にリファンピシン450mg（本剤3カプセル）を朝食前経口投与したとき、2時間後に最高血漿中濃度（C_{max}）は平均値5.3μg/mLを示し、8時間目には平均値1.5μg/mLとなった。

(4) 中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 吸収速度定数

該当資料なし

(2) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸 収

吸收部位：消化管

4. 分 布

(1) 血液-脳関門通過性

通過しない

(2) 胎児への移行性

移行する

(3) 乳汁中への移行性¹⁰⁾

移行する

(4) 隨液への移行性¹⁰⁾

移行する

(5) その他の組織への移行性¹⁰⁾

肺組織内、肝、腎、脾、骨への移行が認められている。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

肝

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450等) の分子種

CYP3A4ほか

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

主要な代謝産物はデスマセチル体であり、リファンピシンより弱い活性を有する。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位

糞中および尿中

(2) 排泄率

該当資料なし

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析

該当資料なし

(3) 直接血液灌流

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 胆道閉塞症又は重篤な肝障害のある患者
[症状が悪化するおそれがある。]
2. HIV感染症治療薬（インジナビル、サキナビル、ネルフィナビル、アンプレナビル、ホスアンプレナビル、硫酸アタザナビル、デラビルジン）、ボリコナゾール又はプラジカンテルを投与中の患者
[「併用禁忌」の項参照]
3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 効能・効果に関する使用上の注意とその理由

設定されていない

4. 用法・用量に関する使用上の注意とその理由

＜用法・用量に関する使用上の注意＞

本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 過敏症の既往歴のある患者
- (2) 間欠投与または投与を一時中止し、再投与する場合
[このような場合にはアレルギー性の副作用があらわれやすい。]
- (3) 副腎皮質不全のある患者
[副腎（急性）クリーゼを誘発することがある。]
- (4) 肝障害又はその既往歴のある患者
[症状が悪化又は再発するおそれがある。]

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

(1)他の抗結核薬との併用により、重篤な肝障害があらわれることがあるので、併用する場合は定期的に**肝機能検査**を行うこと。(「併用注意」、「重大な副作用」の項参照)

(2)ハンセン病への使用にあたっては、「ハンセン病診断・治療指針」(厚生省・(財)藤楓協会発行)を参考に治療を行うことが望ましい。

(3)ハンセン病の治療にあたっては、本剤による治療についての科学的データの蓄積が少ないことを含め、患者に十分な説明を行い、インフォームド・コンセントを得ること。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
HIV 感染症治療薬 ・インジナビル クリキシバン ・サキナビル インビラーゼ ・ネルフィナビル ビラセプト ・アンプレナビル プローゼ ・ホスアンプレナビル レクシヴィア ・硫酸アタザナビル レイアタッツ ・デラビルジン レスクリプター	これらの薬剤の作用が減弱するおそれがある。	本剤の肝薬物代謝酵素(CYP3A4)誘導作用により、これらの薬剤又は活性代謝物の代謝を促進し、血中濃度を 1/5 以下に低下させると考えられている。
		本剤の肝薬物代謝酵素(CYP3A4)誘導作用により、デラビルジンの代謝を促進し、AUC を約 100%低下させると考えられている。
ポリコナゾール ブイフェンド	ポリコナゾールの作用が減弱するおそれがある。	本剤の肝薬物代謝酵素(CYP3A4)誘導作用により、ポリコナゾールの Cmax 及び AUC がそれぞれ 93% 及び 96% 低下すると考えられている。
プラジカンテル ビルトリンド	プラジカンテルの作用が減弱するおそれがある。	本剤の肝薬物代謝酵素(CYP3A4)誘導作用により、プラジカンテルの代謝を促進し、血中濃度を約 100% 低下させると考えられている。

(解説) 本剤はチトクロームP450 3A4(CYP3A4)をはじめとする肝薬物代謝酵素を誘導する作用がある。

(2) 併用注意とその理由

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
エタンブトール	エタンブトールの視力障害を増強するおそれがある。 視力障害について観察を十分に行う。	機序は不明である。
抗結核薬 イソニアジド等	重篤な肝障害があらわれることがある。 定期的に肝機能検査を行う。	本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用により、イソニアジドの代謝を促進し、肝毒性を有する代謝物の產生を増加させると考えられている。
黄体・卵胞ホルモン混合製剤	本剤の長期投与を受けている婦人では、黄体・卵胞ホルモン混合製剤の月経周期調整作用が減弱することがある。	本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用により、これらの薬剤の代謝を促進し、血中濃度を低下させると考えられている。
レフルノミド	外国人健康成人を対象に行った併用試験において、レフルノミドの活性代謝物の Cmax が上昇したとの報告がある。	本剤の肝薬物代謝酵素(CYP3A4 等)誘導作用により、レフルノミドから活性代謝物への代謝を促進すると考えられている。
・クマリン系抗凝固薬 ・経口糖尿病用薬 ・シクロスボリン、タクロリムス ・テオフィリン ・ジギタリス製剤 ・抗不整脈薬 (キニジン、 塩酸メキシレチン、 ジソピラミド、 プロパフェノン、 塩酸ピルジカイニド) ・カルシウム拮抗薬 (ベラパミル、 ニフェジピン等) ・ブナゾシン ・ β -遮断薬 (メトプロロール、 プロプラノロール、 カルベジロール等) ・マレイン酸エナラブリル ・高脂血症用剤 (クロフィブラーート、 フルバスタチン、 シンバスタチン)	これらの薬剤の作用が減弱することがある。	本剤の肝薬物代謝酵素(CYP3A4 等)誘導作用により、これらの薬剤の代謝を促進し、これらの薬剤または活性代謝物の血中濃度を低下させると考えられている。
<ul style="list-style-type: none"> ・塩酸セビメリン水和物 ・副腎皮質ホルモン剤 ・ジアフェニルスルホン ・クロラムフェニコール ・ドキシサイクリン ・クラリスロマイシン ・テリスロマイシン ・アゾール系抗真菌薬 ・(フルコナゾール等) ・テルビナフィン ・HIV 感染症治療薬 ・ジドブシン、リトナビル、ロピナビル、ネビラビン、エファビレンツ ・フェニトイン ・カルバマゼピン ・臭化水素酸エレトリプタン ・抗精神病薬 ・(ハロペリドール、プロムペリドール、オランザピン、 ・フマル酸クエチアピン等) ・ベンゾジアゼピン系薬剤 (ジアゼパム、ミダゾラム、トリアゾラム等) ・酒石酸ブルピデム ・ゾピクロン ・三環系抗うつ薬 (ノルトリプチリン等) ・塩酸ドネペジル ・5-HT₃受容体拮抗型制吐薬 (トロピセトロン等) ・タモキシフェン、トレミフェン ・抗悪性腫瘍薬 (メシル酸イマチニブ、ゲフィチニブ、塩酸イリノテカシン、レトロゾール) ・ホスホジエステラーゼ 5 阻害作用を有する勃起不全治療剤 クエン酸シルデナフィル 塩酸バルデナフィル水和物 ・ボセンタン ・コハク酸ソリフェナシン 		

8. 副作用

(1) 副作用の概要

(1) 重大な副作用（頻度不明*¹）

下記の重大な副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、2)～4)の副作用についてはアレルギー性と考えられており、特に間歇投与時又は投与を一時中止し再投与する場合に起こりやすい。

- 1)劇症肝炎等の重篤な肝障害(定期的に肝機能検査を行うこと。)
- 2)ショック、アナフィラキシー様症状(初期症状:悪寒、顔面潮紅、呼吸困難等)
- 3)腎不全、間質性腎炎、ネフローゼ症候群
- 4)溶血性貧血
- 5)無顆粒球症、血小板減少
- 6)偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎(症状:腹痛、頻回の下痢等)
- 7)皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)、扁平苔癬型皮疹、天疱瘡様及び類天疱瘡様皮疹、紅皮症(剥脱性皮膚炎)
- 8)間質性肺炎

(2) その他の副作用

下記の副作用があらわれがあるので、異常が認められた場合には必要に応じ投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

頻度分類	5%以上	0.1～5%未満	不明* ¹
肝臓		黄疸、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇等	
過敏症* ²		発疹等	発熱等のかぜ様症候群、尋麻疹等
腎臓		尿蛋白等	血尿等
血液		顆粒球減少、出血傾向、好酸球增多等	
消化器	胃腸障害(食欲不振、恶心、嘔吐、胃痛、下痢等)		
精神神経系		不眠、頭痛、めまい	いらいら感
その他		全身倦怠感、しびれ感	筋脱力、手指のこわばり、浮腫

* 1 : 自発報告または海外において認められている副作用のため頻度不明。

* 2 : 特に間歇投与時又は投与を一時中止し再投与する場合には、このような症状が起こりやすいので注意すること。

(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(3) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

「2. 禁忌内容とその理由」および「8. 副作用 (1) 副作用の概略」参照。

9. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量するなど慎重に投与すること。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、投与しないことが望ましい。

[動物実験(ラット、マウス)で催奇形作用が報告されている。]

(2) 授乳中の婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

[ヒト母乳中へ移行することが報告されている。]

11. 小児等への投与

該当資料なし

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

(1) BSP又はICG排泄の遅延がみられることがある。

(2) 微生物学的検査法による血清中葉酸値、ビタミンB₁₂値が異常を示すことがある。

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

薬剤交付時

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。(PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。)

15. その他の注意

- (1) 尿、糞、唾液、痰、汗、涙液がリファンピシン及びその代謝物により橙赤色に着色する。なお、血清も同様の着色を示す。また、ソフトコンタクトレンズが変色することもある。
- (2) 海外において、ポルフィリン症の患者に投与した場合、症状を誘発又は悪化させたとの報告がある。

16. その他

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理

該当資料なし

2. 毒 性

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 生殖発生毒性試験¹¹⁾

マウス、ラットにリファンビシン150、200mg/kg経口投与で催奇形作用（二分脊椎等）が認められている。ウサギに200mg/kgでは異常はみられない。

(4) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限

使用期限：3カ年（外箱に表示）

2. 貯法・保存条件

室温保存（湿気を避けること）

3. 薬剤取扱い上の注意点

規制区分：指定医薬品、処方せん医薬品（注意－医師等の処方せんにより使用すること）

4. 承認条件

〈ハンセン病効能追加の承認条件〉

1. ハンセン病については、WHOが現在実施中の多剤併用療法の大規模二重盲検比較臨床試験が終了し、結果が公表された時点での効能・効果、用法・用量を見直す。
2. 今後国内でハンセン病に使用される症例に関しては、可能な限り、投与症例を市販後調査の対象とし、再審査の申請資料として提出する。

5. 包 装

P T P : 100 カプセル

プラスチック容器 : 500 カプセル

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：リファジンカプセル（第一三共）、リマクタンカプセル（ノバルティス）

同 効 薬：

- ・抗結核剤 イソニアジド、パラアミノサリチル酸カルシウム、塩酸エタンプトール
- ・抗ハンセン病剤 ジアフェニルスルホン、クロファジミン、オフロキサシン

7. 国際誕生年月日

1968年5月1日

8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号

製造承認年月日：1980年1月18日

承 認 番 号：15500EMZ01071000

9. 薬価基準収載年月日

1981年9月1日

10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

●承認時（1980年1月18日承認）

【効能・効果】肺結核、骨・関節結核、泌尿器結核及び性器結核、リンパ節結核

【用法・用量】通常成人には、1回3カプセル（リファンピシンとして450mg（力価））を1日1回毎日経口投与する。ただし、感性併用剤のある場合は週2日投与でもよい。
原則として朝食前空腹時投与とし、年齢・症状により適宜増減する。また、他の抗結核剤との併用が望ましい。

●追加された効能・効果および用法・用量（1996年8月9日承認）

【効能・効果】ハンセン病

【用法・用量】通常成人には、1回4カプセル（リファンピシンとして600mg（力価））を1カ月に1～2回又は1回3カプセル（リファンピシンとして450mg（力価））を1日1回毎日経口投与する。
原則として朝食前空腹時投与とし、年齢・症状により適宜増減する。また、他の抗ハンセン病剤と併用すること。

●抗菌剤再評価結果に準じる改訂（2004年9月30日通知）

【効能・効果】

〈適応菌種〉本剤に感性の結核菌、らい菌

〈適応症〉肺結核及びその他の結核症、ハンセン病

11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

12. 再審査期間

ハンセン病 10年

13. 長期投与の可否

本剤は、厚生労働省告示第99号（平成14年3月18日付）に基づき、1回30日分投薬の規制はない。

14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

6164001M1020

15. 保険給付上の注意

特になし

X I. 文 献

1. 引用文献

- 1) Sensi, P. et al.: *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 699 (1967)
- 2) Arioli, V. et al.: *Arzneim. Forsch.*, 17, 523 (1967)
- 3) *A Guide to Leprosy Control Second edition: World Health Organization* (1988)
- 4) 科研製薬(株)社内資料
- 5) 科研製薬(株)社内資料
- 6) 泉 孝英: *医学と薬学*, 12, 213 (1984)
- 7) Umezawa, H. et al.: *J. Antibiotics*, 21, 234 (1968)
- 8) 山本和男 他: *診療*, 23, 1292 (1970)
- 9) 松宮恒夫 他: *結核*, 60, 483 (1985)
- 10) Furesz, S., et al.: *Arzneim. Forsch.*, 17, 534 (1967)
- 11) Tuchmann - Duplessis, H. et al.: *C. R. Acad. Sc. Paris*, 269, 2147 (1969)

2. その他の参考文献

X II. 参考資料

主な外国での発売状況：

XIII. 備 考

その他の関連資料

特になし